Az immundiszreguláció számszerűsítése gépi tanulási modell elemzéssel pneumóniában és szepszisben: egy többszörös kohorsz analízis az ellátás helye szerint és a hidrokortizon randomizált kontrollált klinikai vizsgálat reanalízise

Michels EHA, Dequin P-F, Butler JM, et al.
Quantifying immune dysregulation in pneumonia and sepsis with a parsimonious machine-learning model: a multicohort analysis across care settings and reanalysis of a hydrocortisone randomised controlled trial.
The Lancet Resp Med Published online March 16, 2026 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00429-1.

.

A szepszis jelenlegi definíciója szerint a betegség hajtóereje az immundiszreguláció. Ennek ellenére a gazdaszervezet kóros immunválaszát célzó immunmodulációs terápiák eddig nem bizonyultak klinikailag eredményesnek. Ezekben a vizsgálatokban ugyanis elsősorban a szepszis súlyosságát vették figyelembe, míg a gazdaszervezet immunválaszának szabályozatlanságát nem. Jelen vizsgálatban a szerzők szepszissel járó, illetve szepszis nélküli, közösségben szerzett pneumóniában (community-acquired pneumonia, CAP) szenvedő betegek immunválaszának szabályozott vagy szabályozatlan jellegét is figyelembe vették a klinikai elemzés során. A patológiai folyamatban kulcsszerepet játszó 35 plazma biomarker szerepét vizsgálták az említett kórképekben. A CAP teljes súlyossági spektrumát elemezték az ellátási szint (általános osztály, sürgősségi osztály vagy intenzív osztály) szerint. A 35 vizsgált biomarker közül három felhasználásával gépi tanuláson alapuló modellt dolgoztak ki és validáltak a betegek immundiszregulációjának jellemzésére, majd annak prognosztikai és prediktív teljesítményét három, egymástól független kohorszban is igazolták. A CAP súlyossága szerinti három korábbi klinikai vizsgálatban részt vevő betegek aszerint sorolódtak be egy kohorszba, hogy általános osztályos, sürgősségi vagy intenzív osztályos ellátásban részesültek. Minden esetben azonos volt a CAP kritériuma. A modellt további négy kohorszban is validálták: pneumónia miatt intenzív osztályra kerülő, COVID-19 miatt általános osztályra kerülő, pozitív hemokultúrával intenzív osztályra kerülő, valamint nem infektív ambuláns betegek adatain. További validációs kohorsz a randomizált CAPE COD vizsgálat volt, melyben 795 súlyos, CAP-ban szenvedő beteget napi 200 mg hidrokortizon vagy placebo kezelésre randomizáltak a hidrokortizon hatásosságának megítélése céljából[1]. Az elemzés alapján három, egymástól elkülönülő diszregulált immunprofilt (DIP) azonosítottak, melyeket a súlyosság szerint emelkedő csoportokba (cDIP-pontszám) soroltak. Ezt követően két gépi tanulási modellt alkalmaztak annak érdekében, hogy egy limitált biomarker panelhez jussanak. Feltételezték, hogy a módszerükkel meg tudják határozni azokat a betegeket, akik a legjobban profitálnak az immunmodulációs kezelésből. A modellel újra elemezték a CAPE COD vizsgálatot.

A cDIP-pontszámot legnagyobb mértékben befolyásoló biomarkerek a prokalcitonin, az IL-6-receptor-antagonista, a neutrofil gelatinázhoz társuló lipokalin (NGAL) és a myeloid sejteken expresszálódó triggerelő receptor-1 oldható formája (sTREM-1) voltak. A CRP nem mutatott összefüggést a súlyosabb immundiszregulációval. Bár csaknem mind a 35 biomarker pozitívan társult a gazdaszervezet immundiszregulációjának mértékéhez, a prediktív biomarkereket végül háromra szűkítették le: a prokalcitoninra, az IL-6-ra és az sTREM-1-re. A három biomarker alkalmazása meggyőző módon jelezte a be-

tegek immundiszregulációjának súlyosságát. Azt találták, hogy a betegség súlyossága nem mindig volt párhuzamos az immundiszreguláció mértékével. Például az 59 legalacsonyabb immundiszreguláció mellett 28 beteg gépi lélegeztetést, 15 beteg vazoaktív kezelést igényelt.

Az eredeti CAPE COD vizsgálatban a hidrokortizon adása csökkentette a 28 napos halálozást. Az utólagos vizsgálat szerint a legtöbb beteg a DIP2 csoportba tartozott, ezt követték a DIP3-ba majd a DIP1-be tartozó betegek. A DIP fokozatok szignifikáns eltérést mutattak a 28 napos mortalitás tekintetében.

Az eredmények megerősítették a szerzők hipotézisét: a hidrokortizon kezelés az immundiszreguláció súlyosságának mértékével összefüggően csökkentette a mortalitást. A DIP rendszer nem csak prognosztikusnak, hanem prediktívnek is bizonyult. A legmagasabb SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)-pontszám, a gépi lélegeztetés vagy a vazoaktív kezelés eseteiben nem társult szignifikáns előnnyel a hidrokortizon terápia, a CRP érték emelkedése sem jelezte a terápia hatásosságát.

MEGBESZÉLÉS

Az immundiszreguláció mértéke szerint három stádiumot (DIP1, DIP2, DIP3) képeztek, a folyamat súlyosságának mértékét cDIP-pel jelölték. Kidolgoztak egy három biomarkeres (prokalcitonin, IL-6, sTREM-1) takarékos gépi tanulásos módszert, amit a CAPE COD kohorszban lévő betegek adataival validáltak. A módszerük pontosan tükrözte az adott beteg aktuális immundiszregulációját. Az immundiszreguláció mértékét összevetették négy egymástól független kohorszban szereplő, összesen 1191 beteg mortalitási és másodlagos infekciós adataival. Módszerük kizárólag a gazdaszervezet szepszisre adott válaszának patogenezisében részt vevő plazmafehérjék elemzésére szorítkozott. Az így nyert értékeket vetették össze a betegség súlyosságának a mértékével. A modellben azonosítani tudták a CAPE COD vizsgálat azon súlyos állapotú betegeit, akiknél eredményes volt a hidrokortizon kezelés. Az általuk alkalmazott DIP klasszifikáció a betegség súlyosságától és az adott infekció kórokozójától független prognosztikai tényezőnek bizonyult. A DIP a jövőben egyszerű eszközként szolgálhat az immunmodulációs kezelések várható hatékonyságának előrejelzésére, és így információt kaphat a kezelőorvos arról, hogy adott esetben várható-e a hidrokortizon kezeléstől eredmény. Bár a magasabb DIP érték korrelált a betegség megnövekedett mortalitásával, az adott DIP stádiumban változó lehet a mortalitás. Ennek az a magyarázata, hogy a DIP és a cDIP nem egy adott klinikai állapot mortalitási kockázatával, hanem az immundiszregulációval függ össze. Ez azt is jelenti, hogy azonos DIP-pontszám esetén hasonló az immunmoduláció terápiás hatása. Példaként említik, hogy alacsony DIP vagy cDIP mellett lehetett magasabb a SOFA-pontszám és meghalt a beteg, jelezve azt, hogy a szervelégtelenség és a mortalitás az immunregulációtól eltérő faktorokkal is összefügghet, például a beteg komorbiditásaival vagy az autonóm idegrendszer összeomlásával.

Összefoglalva, a szerzők a CAPE COD vizsgálat utólagos elemzésével kimutatták, hogy a hidrokortizon kezelés elsősorban a magasabb DIP és cDIP esetekben volt hatásos. Ez a szelektív terápiás hatás nem volt összefüggésben a SOFA-pontszámmal, a vazoaktív kezelés vagy gépi lélegeztetés igényével és a CRP-vel sem. A vizsgálat szerint a három biomarkerből álló modell szepszissel járó CAP-ban a klinikai súlyosságtól függetlenül is alkalmas volt az immundiszreguláció kimutatására. A DIP és cDIP gyors csökkenése jól jelezte a hidrokortizon hatását, az immundiszreguláció normalizálódását, ami azt is jelentheti, hogy ezekben a klinikai helyzetekben a kortikoszteroid hatékonysága részben az immundiszregulációra kifejtett hatáson keresztül valósul meg.

A vizsgálat erősségeinek és korlátainak taglalása után javasolják, hogy a betegek immundiszregulációját mérő prediktív modelljüket a jövőben szepszissel járó CAP esetekben teszteljék le. ■

IRODALOM

1. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2023; 388: 1931-1941.

Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán, PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék, Pécs